

Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete (donepezilklorid hidrat, memantinklorid)

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Amzelix ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Amzelix.

Detaljne upute o primjeni lijeka Amzelix, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

Što je Amzelix i za što se koristi?

Amzelix se koristi u liječenju simptoma demencije u bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom bolešću kao zamjena za istovremeno uzimanje donepezila i memantina u odvojenim tabletama.

Kako djeluje Amzelix?

Amzelix sadrži kombinaciju dviju djelatnih tvari: donepezila – inhibitora acetilkolinesteraze i memantina – antagonista NMDA receptora. Obje djelatne tvari spadaju u skupinu lijekova za liječenje demencije. Inhibitori acetilkolinesteraze, poput donepezila, povećavaju razinu acetilkolina u mozgu koji je važan za razumijevanje i pamćenje. Memantin poboljšava prijenos živčanih signala i također pomaže boljem razumijevanju i pamćenju.

Kako se primjenjuje Amzelix?

Amzelix tablete se uzimaju kroz usta, uz malo vode, navečer, neposredno prije spavanja. Preporučena doza je 1 tableta jednom dnevno.

Tablete se mogu uzeti sa ili bez hrane. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Za detaljne informacije o doziranju i trajanju liječenja bolesnici trebaju pročitati dio 3. upute o lijeku.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Amzelix?

Obzirom da je lijek Amzelix namijenjen za zamjensko liječenje, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedeno je jedno kliničko ispitivanje u kojem je dokazano da je lijek bioekvivalentan odabranim referentnim jedno-komponentnim lijekovima primijenjenim istodobno (*Aricept 10 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja Pfizer i *Ebixa 10 mg film-coated tablets*, nositelja odobrenja H. Lundbeck A/S). Dva su lijeka bioekvivalentna ako se njihovom primjenom postiže jednaka razina djelatnih tvari u tijelu.

Koje su moguće nuspojave lijeka Amzelix?

Kao i svi drugi lijekovi, Amzelix može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) pri primjeni lijeka Amzelix su proljev, mučnina, glavobolja.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u dijelu 4. upute o lijeku.

Na koji način je lijek Amzelix odobren?

Uz zahtjev za davanje odobrenja lijeka Amzelix priložena je objavljena znanstvena literatura koja dokazuje djelotvornost i sigurnost istodobne primjene memantina i donepezila kod simptomatskog liječenja umjerene do teške Alzheimerove bolesti.

U svrhu povezivanja ovog lijeka s dokazima u znanstvenoj literaturi priloženi su rezultati ispitivanja bioekvivalencije lijeka Amzelix u odnosu na istovremenu primjenu memantina i donepezila u odvojenim tabletama.

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Amzelix odgovarajuće farmaceutske kakvoće, da je istodobna primjena donepezila i memantina u bolesnika s Alzheimerovom bolešću djelotvorna i sigurna te da je ovaj lijek bioekvivalentan odabranim referentnim lijekovima. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnih lijekova, korist primjene lijeka Amzelix veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Amzelix?

Kako bi se osiguralo da se Amzelix koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Amzelix, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

Ostale informacije o lijeku Amzelix

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete i Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete u promet u Republici Hrvatskoj dano je 16. prosinca 2022. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Amzelix, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj Sažetak je zadnji puta revidiran u siječnju 2023.

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku

Znanstvena rasprava

**Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete
Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete
(donepezilklorid hidrat, memantinklorid)**

Datum: Siječanj 2023.

I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete i Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete, nositelja odobrenja Alpha-Medical d.o.o., dana 16. prosinca 2022. godine.

Amzelix je indiciran kao zamjenska terapija za simptomatsko liječenje umjerene do teške Alzheimerove bolesti u odraslih bolesnika prethodno primjereno kontroliranih istodobnom primjenom donepezila i memantina u dozama koje odgovaraju fiksnoj kombinaciji. Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Klinički simptomi Alzheimerove bolesti povezani su s nedostacima u kolinergičkom i glutamatergičnom sustavu neurotransmitera, za koje se smatra da igraju ključnu ulogu u pamćenju i učenju.

Axoma je fiksna kombinacija donepezila - specifičnog reverzibilnog inhibitora acetilkolinesteraze i nekompetitivnog antagonista NMDA-receptora – memantina. Inhibitori kolinesteraze, poput donepezila, povećavaju koncentraciju neurotransmitera acetilkolina i pojačavaju kolinergički prijenos. Memantin je nekompetitivni antagonist NMDA-receptora, umjerenog afiniteta i ovisan o voltaži. On modulira učinke patološki povišenih toksičnih razina glutamata koje mogu dovesti do disfunkcije neurona.

Nema dokaza da donepezil ili memantin sprječavaju ili smanjuju neurodegeneraciju u bolesnika s Alzheimerovom bolešću.

Odobrenje za stavljanje u promet lijeka Amzelix dano je na temelju članka 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), tj. lijek je odobren kao nova fiksna kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Dokazi o djelotvornosti i sigurnosti istodobne primjene donepezila i memantina temelje se na podacima iz objavljene znanstvene literature te na rezultatima jednog kliničkog ispitivanja bioekvivalencije kojim je dokazano da se znanstveni podatci iz literature mogu primijeniti na predmetni lijek.

II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

II.1 Uvod

Amzelix su filmom obložene tablete koje sadrže 10 mg donepezilklorida u obliku donepezilklorid hidrata (što odgovara 9,14 mg donepezila) i 10 mg memantinklorida (što odgovara 8,31 mg memantina), odnosno 10 mg donepezilklorida u obliku donepezilklorid hidrata (što odgovara 9,14 mg donepezila) i 20 mg memantinklorida (što odgovara 16,62 mg memantina).

Pakirane su u PVC/PCTFE/PVC/Aluminijske blistere, a svaka kutija sadrži ukupno 28 tableta.

Pomoćne tvari u su: mikrokristalična celuloza, povidon K25, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, hipromeloza, titanijev dioksid (E171) i triacetin.

II.2 Djelatne tvari

Donepezilklorid hidrat

Djelatna tvar donepezilklorid hidrat opisana je u Europskoj farmakopeji.

Donepezilklorid hidrat je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, topljiv u vodi, kloroformu i metanolu, teško topljiv u etanolu, vrlo teško topljiv u acetonu.

Za djelatnu tvar donepezilklorid hidrat korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar donepezilklorid hidrat je odgovarajući. Zahtjev kakvoće je usklađen sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari te s monografijom Europske farmakopeje.

Dostavljen je certifikat analize za jednu seriju djelatne tvari donepezilklorid hidrata i u skladu je s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period retestiranja od 36 mjeseci.

Memantinklorid

Djelatna tvar memantinklorid nije opisana je u Europskoj farmakopeji.

Memantinklorid je bijeli do gotovo bijeli kristalični prašak, topljiv u vodi i metanolu, netopljiv u petroleum eteru.

Za djelatnu tvar memantinklorid korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura.

Proizvodni proces je adekvatno opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjev kakvoće proizvođača lijeka za djelatnu tvar memantinklorid je odgovarajući i usklađen je sa zahtjevom kakvoće proizvođača djelatne tvari.

Dostavljen je certifikat analize za jednu seriju djelatne tvari memantinklorid i u skladu je s predloženim zahtjevom kakvoće.

Temeljem dostupnih rezultata ispitivanja stabilnosti definiran je period retestiranja od 60 mjeseci.

II.3 Lijek

Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete su bijele, duguljaste, bikonveksne filmom obložene tablete, približnih dimenzija 13,1 mm x 5,5 mm, s urezom s jedne strane. Urez nije namijenjen za lomljenje tablete.

Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete su bijele, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete, približnih dimenzija 16,1 mm x 8,1 mm, bez ureza.

Razvoj formulacije s fiksnom kombinacijom djelatnih tvari temeljio se na ranije odobrenoj formulaciji s memantinom koja je modificirana na način da je dio najvećeg udjela pomoćne tvari zamijenjen donepezilom. Ukratko je opisan razvoj formulacije i proizvodnog postupka.

Ispitivanje bioekvivalencije je provedeno između predmetnog lijeka jačine 10 mg/10 mg i pojedinačnih jačina referentnih lijekova. Kao potpora ispitivanju bioekvivalencije, priloženi su usporedni profili oslobađanja između bio-serija u 3 medija (pH 1,2, 4,5 i 6,8; lopatice 50 rpm, 900 ml). S obzirom da je u sva 3 medija oslobođeno više od 85% djelatnih tvari u 15 min zaključuje se da su profili slični.

Za predmetni lijek jačine 10 mg/20 mg zatraženo je izuzeće od provedbe ispitivanja bioekvivalencije. Obje jačine lijeka imaju isti kvalitativni sastav, isti kvantitativni sastav donepezila te proporcionalno kvantitativni sastav memantina i ostalih pomoćnih tvari izuzev mikrokristalične celuloze kojoj je količina povećana za količinu donepezila. Obje jačine proizvode se istim postupkom. Priloženi su usporedni profili oslobađanja između bioekvivalencijske serije jačine 10 mg/10 mg i serije jačine 10 mg/20 mg u 3 medija. S obzirom da je u sva 3 medija oslobođeno više od 85% djelatnih tvari u 15 min zaključuje se da su profili oslobađanja slični te je time opravdan zahtjev za izuzećem od *in vivo* ispitivanja bioekvivalencije za jačinu lijeka 10 mg/20 mg.

Proizvodni postupak odgovarajuće je opisan te su naznačena mjesta procesne kontrole. Dostavljeni su odgovarajući podaci o validaciji proizvodnog postupka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće proizvođača lijeka za puštanje lijeka u promet i u roku valjanosti lijeka za obje jačine lijeka. Zahtjevom kakvoće proizvođača lijeka obuhvaćena su ispitivanja svih parametara relevantnih za ovaj farmaceutski oblik, u skladu s Ph. Eur. i ICH Q6A. Priložen je opis analitičkih metoda za sva propisana ispitivanja te odgovarajući podaci o validacijama metoda.

Dostavljeni su rezultati analize za validacijske serije lijeka. Svi rezultati su u skladu s predloženim zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti lijeka (uključujući ispitivanje fotostabilnosti) provedeno je u skladu s važećim smjernicama na po tri serije tableta obje jačine lijeka. Na temelju dostavljenih rezultata ispitivanja stabilnosti prihvaćen je predloženi rok valjanosti lijeka od 3 godine bez posebnih uvjeta čuvanja lijeka.

III. NEKLINIČKI PODACI

III.1 Uvod

Lijek Amzelix je odobren kao nova fiksna kombinacija već odobrenih djelatnih tvari. Namijenjen je za supstituciju istovremenog liječenja, jedno-komponentnim lijekovima s

donepezilom i memantinom u bolesnika u kojih je postignuta zadovoljavajuća kontrola simptoma umjerene do teške Alzheimerove bolesti. Karakteristike obje djelatne tvari su dobro poznate, obzirom da su kao monokomponentni lijekovi u kliničkoj primjeni više od 10 godina u različitim zemljama svijeta.

Izostavljanje provođenja novih nekliničkih ispitivanja s ovom fiksnom kombinacijom obrazloženo je pozivanjem na EMA smjernicu za neklinički razvoj fiksne kombinacije (CHMP/EMA/CHMP/SWP 258498/2005) prema kojoj nije potrebno provesti dodatna neklinička ispitivanja za kombinacije djelatnih tvari koje su u dugotrajnoj kliničkoj primjeni u drugim kombinacijama i kod kojih nisu ustanovljene farmakokinetske interakcije.

III.2 Farmakologija

Dokumentacija sadrži odgovarajuće literaturne podatke o farmakodinamici djelatnih tvari kombinacije kod njihove samostalne i istovremene nekliničke primjene.

Literaturni podaci o provedenim ispitivanjima na različitim životinjskim modelima Alzheimerove bolesti ukazuju da je primjena kombinacije bila učinkovita u tretmanu. Zabilježen je i sinergistički učinak kombinirane primjene na propadanje kognitivnih funkcija. Informacije o farmakodinamičkim interakcijama monokomponenti donepezila i memantina s drugim lijekovima unesene su u informacije o lijeku. Nisu poznate niti očekivane nepoželjne interakcije između donepezila i memantina, stoga su podaci o sigurnosti primjene za fiksnu kombinaciju preuzeti od informacija originalnih monokomponentnih lijekova.

III.3 Farmakokinetika

Neklinička dokumentacija sadrži odgovarajuće literaturne podatke o farmakokinetičkim svojstvima pojedinih djelatnih tvari. Klinička primjena ne ukazuje da bi kombinacija ove dvije djelatne tvari izazvala nepoželjne farmakokinetske interakcije.

III.4 Toksikologija

Nisu provedena toksikološka ispitivanja ove kombinacije. Toksikološka evaluacija provedena je temeljem literaturnih podataka nekliničkih toksikoloških ispitivanja individualnih komponenti provedenih na različitim životinjskim vrstama, podataka objavljenih u SmPC-u originalnih monokomponenti lijekova Aricept i Ebixa i podataka toksikološke evaluacije memantina sumiranih u literaturi. Toksikološki profil individualnih komponenti je dobro karakteriziran i poznat te se ne očekuju novi toksični učinci vezano uz ovu kombinaciju.

Prema podacima iz nekliničkih ispitivanja rizik za trudnoću i za postnatalni razvoj se ne može isključiti. Primjena lijeka u trudnoći se ne preporučuje, osim ako to nije izričito potrebno. U relevantne dijelove informacija o lijeku ugrađena su odgovarajuća upozorenja vezana uz trudnoću i dojenje.

III.5 Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)

Dostavljeno je odgovarajuće obrazloženje o neprilaganju ERA-e. Obzirom da je lijek Amzelix namijenjen isključivo za supstitucijsko liječenje (ova kombinacija nije prikladna za inicijalnu terapiju) te se očekuje da će zamijeniti do sada korištene monokomponentne lijekove istih djelatnih tvari u istoj populaciji bolesnika, ne očekuje se da će korištenje lijeka rezultirati povećanjem potrošnje te stoga ni povećanom riziku za okoliš.

III.6 Završno mišljenje o nekliničkim podacima

Priloženi neklinički literaturni podaci su zadovoljavajući.

IV. KLINIČKI PODACI

IV.1 Uvod

Zahtjev za davanje odobrenja lijeka Amzelix podnesen je temeljem članka 35. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.), tj. kao nova kombinacija već odobrenih djelatnih tvari.

Predmetni lijek je namijenjen za supstituciju istovremenog liječenja jedno-komponentnim lijekovima s donepezilom i memantinom u bolesnika u kojih je postignuta zadovoljavajuća kontrola simptoma umjerene do teške Alzheimerove bolesti. Jačine kombinacije odražavaju najčešće primjenjivane doze jedno-komponentnih lijekova u kliničkoj praksi.

Podaci koji podupiru medicinsku opravdanost te kliničku djelotvornost i sigurnost istodobne primjene donepezila i memantina dokumentirani su isključivo objavljenom znanstvenom literaturom. Obrazloženje kliničkog razvoja lijeka referira se na smjernice EMA-e: *Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products* (EMA/CHMP/158268/2017), na *Guideline on the clinical investigation of medicines for the treatment of Alzheimer's disease* (CPMP/EWP/553/95 Rev.2) te na europske, američke i druge relevantne terapijske smjernice za liječenje Alzheimerove bolesti. Bioekvivalencija predmetnog lijeka s originalnim jedno-komponentnim lijekovima smatra se odgovarajućom potporom za ekstrapolaciju podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene ove kombinacije na predmetnu formulaciju lijeka.

IV.2 Farmakokinetika

U svrhu ekstrapolacije podataka o kliničkoj djelotvornosti i sigurnosti istovremene primjene djelatnih tvari lijeka, dokumentirane znanstvenom literaturom, podnositelj zahtjeva proveo je jedno ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete i odgovarajućih referentnih jednokomponentnih lijekova primijenjenih istodobno.

Provedeno je otvoreno, randomizirano, križno (2 x 2) ispitivanje bioekvivalencije, primjenom jedne doze lijeka u uvjetima na tašte i s periodom ispiranja od 28 dana.

Ispitivana populacija sastojala se od 30 zdravih ispitanika (15 žena i 15 muškaraca), dobi od 19 do 53 godine. Oba perioda ispitivanja završilo je 26 ispitanika čiji rezultati su uključeni u statističku analizu.

Kao referentni lijekovi korišteni su Aricept 10 mg film-coated tablets, nositelja odobrenja Pfizer i Ebixa 10 mg film-coated tablets, nositelja odobrenja H. Lundbeck A/S.

Uzorci krvi ispitanika uzimani su u odgovarajućim vremenskim razmacima do 72 sata nakon uzimanja lijeka za određivanje razine memantina i donepezila.

Bio-analitičke metode za određivanje koncentracija lijeka u plazmi odgovarajuće su validirane. Metode korištene za izračun farmakokinetičkih parametara i njihovu statističku analizu bile su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za donepezil (C_{max} i AUC_{0-72} ne-transformirane aritmetičke srednje vrijednosti \pm SD; t_{max} median \pm raspon; omjer ln -transformiranih geometrijskih srednjih vrijednosti), $n=26$:

Tretman	AUC_{0-72} [pg/ml/h]	C_{max} [pg/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	453778,43 \pm 120848,77	18915,43 \pm 5540,33	2,00 (1,00 – 5,50)
Referentni lijek	451271,92 \pm 124122,44	19088,82 \pm 5319,83	2,00 (1,00 – 4,50)
Omjer (90% CI)	101,03% (98,33 – 103,80%)	99,80% (92,82 – 107,30%)	-
AUC_{0-72}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do 72h nakon doziranja.		
C_{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t_{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.		

U sljedećoj tablici prikazane su farmakokinetičke vrijednosti za memantin (C_{max} i AUC_{0-72} ne-transformirane aritmetičke srednje vrijednosti \pm SD; t_{max} median \pm raspon; omjer ln -transformiranih geometrijskih srednjih vrijednosti), $n=26$:

Tretman	AUC_{0-72} [pg/ml/h]	C_{max} [pg/ml]	t_{max} [h]
Ispitivani lijek	668181,77 \pm 137093,94	15725,83 \pm 3615,78	4,75 (1,00 – 10,00)
Referentni lijek	672601,23 \pm 137845,17	15647,36 \pm 3435,20	5,75 (2,00 – 12,00)
Omjer (90% CI)	99,65% (98,10 – 101,23%)	100,58% (97,96 – 103,26%)	-
AUC_{0-72}	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do 72h nakon doziranja.		
C_{max}	Vršna koncentracija u plazmi.		
t_{max}	Vrijeme postizanja vršne koncentracije u plazmi.		

Rezultati statističkog testa u svrhu dokaza bioekvivalencije za obje djelatne tvari pokazali su da se 90% intervali pouzdanosti omjera primarnih farmakokinetičkih varijabli ispitivanog i referentnih lijekova nalaze unutar standardnih granica od 80,00% do 125,00%. Navedeni rezultati potvrđuju *in vivo* bioekvivalenciju ispitivanog lijeka u jačini 10 mg/10 mg s dva odabrana referentna lijeka sukladno smjernici za ispitivanje bioekvivalencije CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr **.

Sukladno Smjernici za ispitivanje bioekvivalencije (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr**), za jačinu lijeka Amzelix 10 mg/20 mg zatraženo je izostavljanje od provođenja ispitivanja bioekvivalencije (eng. *biowaiver*). Dvije jačine predmetnog lijeka udovoljavaju uvjetima za *biowiver*, budući da su proizvedene istim proizvodnim postupkom i istog su kvalitativnog sastava. Postoji odstupanje od proporcionalnosti kvantitativnog sastava, jer omjer količine donepezilkolorida i svih drugih pomoćnih tvari u dvije jačine lijeka nije jednak. Međutim, dio donepezilklorida u obje jačine lijeka je manji od 5% mase jezgre tablete, a odlikuju ga dobra topivost i visoka permeabilnost (BCS-I skupina) pa se ovakvo odstupanje od proporcionalnosti ne smatra klinički relevantnim za farmakokinetiku.

Podaci iz literature potvrdili su linearan odnos doze i ekspozicije donepezila u rasponu terapijskih doza. Odgovarajući *in vitro* testovi usporedbe profila brzine oslobađanja djelatnih tvari iz obje jačine predmetnog lijeka potvrdili su bioekvivalenciju druge jačine kombinacije s kojom nije provedeno *in vivo* ispitivanje.

IV.3 Farmakodinamika

Podnositelj zahtjeva nije proveo nova ispitivanja kliničke farmakologije s predmetnim lijekom. Dokumentacija sadrži odgovarajuće literaturne podatke o farmakodinamici djelatnih tvari kombinacije kod njihove samostalne i istovremene kliničke primjene.

Rana patofiziološka manifestacija Alzheimerove bolesti je deficit acetilkolina kao rezultat gubitka kolinergičkih neurona u korteksu, sivim jezgrama (*nucleus basalis*) i hipokampusu. To rezultira postupnim gubitkom pamćenja i kognitivnim deficitom (demencijom). Reverzibilnom inhibicijom razgradnje acetilkolina donepezil povišuje njegovu koncentraciju i tako nivelira simptome demencije. U terapijskim dozama donepezil *in vivo* inhibira 27 – 39% aktivnosti AChE u središnjem živčanom sustavu, najintenzivnije u frontalnom korteksu..

Memantin je derivat amantadina s niskim do umjerenim afinitetom prema N-metil-D-aspartat (NMDA) glutaminičkim receptorima kationskih kanala u središnjem živčanom sustavu. Memantin preko NMDA receptora djeluje na glutaminičku neurotransmisiju, blokirajući prekomjernu stimulaciju (tzv. ekscitoksični učinak) viske razine glutamata. Na taj način memantin ostvaruje pozitivan učinak na razumijevanje, raspoloženje, ponašanje i sposobnost obavljanja dnevnih aktivnosti u bolesnika s Alzheimerovom bolešću.

Postoje dokazi da su glutaminični i kolinergični neuronski sustavi međuovisni i da je poremećaj njihove zajedničke funkcije glavni uzrok demencije kod Alzheimerove bolesti. U tom smislu kombinirani tretman s donepezilom i memantinom je klinički racionalan, iako kompleksni mehanizmi interakcija njihovih signalnih putova nisu potpuno istraženi.

Ne očekuju se sekundarni, nepoželjni farmakodinamski učinci njihove istovremene primjene.

Nema dokaza da donepezil ili drugi inhibitori AChE i memantin sprečavaju ili usporavaju neurodegenerativni proces u mozgu bolesnika s Alzheimerovom bolešću, što znači da je njihov terapijski učinak isključivo simptomatski.

Predložene jačine fiksne kombinacije odražavaju jačine lijeka dostupne na EU tržištima i odgovaraju dozama korištenim u kliničkim ispitivanjima.

Priloženi podaci o istovremenom propisivanju oba lijeka potvrđuju kako se korištenje ove kombinacije u predloženim jačinama već odvija u kliničkoj praksi država članica EU.

IV.4 Klinička djelotvornost

Klinička dokumentacija predmetnog lijeka obuhvatila je objavljenu znanstvenu literaturu koja opisuje istraživanja djelotvornosti, sigurnosti primjena ali i ekonomska opravdanosti kombiniranog liječenja inhibitorima acetilkolinesteraze (AChEI) i memantinom u bolesnika sa simptomima demencije kod Alzheimerove bolesti.

Sustavni pregledi i meta-analize većeg broja randomiziranih kontroliranih ispitivanja u bolesnika s Alzheimerovom bolešću potvrdili su da poželjni terapijski učinak kombiniranog liječenja inhibitorima AChE (uključujući donepezil) i memantinom kod umjerenog do teškog oblika bolesti prevladava nad rizicima od neželjenih učinaka.

Provedeno je randomizirano, dvostruko-slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje u 404 bolesnika s umjerenom do teškom Alzheimerovom demencijom (početna MMSE ocjena 5-14, prosječna dob 74,5 godina, 17% muškaraca), koji su već bili na stabilnoj dozi donepezila, većina na 10 mg/dnevno. Ispitanici su ravnomjerno randomizirani da uz donepezil primaju placebo ili memantin, postupno titriran do doze od 20 mg/dan. Primarni ishodi ispitivanja bile su promjene u ocjenama testova iz kognitivne (SIB, od 0 do 100 bodova) i funkcionalne (ADCS-ADL₁₉, od 0 do 54 boda) domene, u odnosu na ocjene na početku ispitivanja. Nakon 24 tjedna (LOCF metodom obrade podataka) pokazani su značajno bolji rezultati u korist kombinacije donepezil + memantin u odnosu na donepezil + placebo za SIB ocjenu [0,9 (0,67) prema -2,5 (0,69), $p < 0,001$] i ADCS-ADL₁₉ ocjenu [-2,0 (0,5) prema -3,4 (0,51), $p = 0,03$]. Sekundarni ishodi ispitivanja iz funkcionalne domene (CIBIC i BGP Care Dependency Subscale) te neuropsihijatrijskog stanja (NIB) pokazali su značajan doprinos liječenja memantinom. Zbog nuspojava liječenje je prekinulo 15 (7,4%) bolesnika iz skupine na kombinaciji i 25 (12,4%) bolesnika iz placebo-skupine. U skupini na memantinu dvije nuspojave bile su dvostruko učestalije u odnosu na skupinu na placebo: konfuzija u 16 (7,9%) prema 4 (2,0%) bolesnika i glavobolja u 13 (6,4%) prema 5 (2,5%) bolesnika.

U mrežnoj meta-analizi 54 klinička ispitivanja u bolesnika s različitim stupnjem Alzheimerove bolesti uspoređena je učinkovitost i neškodljivost donepezila i memantina kao monoterapije te njihove kombinacije s placebo. U usporedbi s placebo, kombinirana terapija bila je učinkovitija u kognitivnoj domeni: mjereno ADAS-cog ljestvicom srednja razlika (SR) iznosila je -5,01 bodova, uz 95% intervale pouzdanosti (IP) od -10,73 do 0,86, a mjereno SIB ljestvicom SR je iznosila 9,61 bodova, uz 95% IP od 2,29 do 16,97. U globalnoj domeni, mjereno CGI ljestvicom, SR je iznosila -2,88 bodova, uz 95% IP od -6,04 do 0,40; u domeni dnevnih aktivnosti, mjereno kombinacijom ljestvica ADCS-ADL i ADL SR je iznosila 13,06 bodova, uz 95% IP od -34,04 do 58,92; u neuropsihijatrijskoj domeni prema NPI ljestvici SR je iznosila -6,84 boda, uz 95% IP od -10,62 do -2,82 u korist kombinacije. Kombinacija memantina i donepezila u usporedbi s monoterapijama pokazala je bolje rezultate u svim parametrima učinkovitosti.

IV.5 Klinička sigurnost

Kliničko iskustvo sa sigurnosnim profilima obiju djelatnih tvari u monoterapiji i u kombinaciji smatra se dovoljnim za relevantnu procjenu odnosa koristi i rizika kombinacije. Nuspojave povezane s primjenom lijeka u klinički kontroliranim uvjetima nisu se razlikovale između kombinirane terapije i monoterapije. Dodatno, odustajanje od liječenja zbog nuspojava značajno je manje u bolesnika koji su liječeni kombinacijom u usporedbi s monoterapijom.

Kliničko iskustvo pokazuje da individualiziranje liječenja ili posebne mjere u liječenju nisu potrebne u odnosu na faktore dobi, spola, tjelesne mase, indeksa tjelesne mase, genskog polimorfizma ili nekih poremećaja, poput dijabetesa. Izuzetak su epilepsija, bolesti srca, peptički ulkus i GI krvarenje.

Odgovarajuća upozorenja o navedenim stanjima te o doziranju u odnosu na stupanj funkcije bubrega i jetre navedena su u informacijama o lijeku.

Nisu poznate niti očekivane nepoželjne interakcije između AChEI i memantina, stoga su podaci o sigurnosti primjene za fiksnu kombinaciju preuzeti od informacija originalnih jedno-komponentnih lijekova.

IV.6 Farmakovigilancijski sustav

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

IV.7 Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Amzelix.

V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU

Razumljivost upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.). Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, ODNOS KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE

Sveukupno, klinička dokumentacija lijeka potvrđuje da su zadovoljeni temeljni klinički zahtjevi EMA-ine Smjernice za razvoj fiksnih kombinacija: (1) postojanje farmakološkog i kliničkog opravdanja za kombinirano liječenje i (2) relevantan doprinos obiju djelatnih tvari željenom terapijskom učinku uz povoljan odnos koristi i rizika.

Glavni dokazi djelotvornosti kombinacije dviju djelatnih tvari ovog lijeka su klinička ispitivanja dokumentirana znanstvenom literaturom. Provedeno ispitivanje bioekvivalencije potvrđuje da se podaci iz literature mogu ekstrapolirati na predmetni lijek.

Uzimajući u obzir progresivni tijek Alzheimerove bolesti i nepostojanje etiološke terapije, kombinirana primjena dva simptomatska lijeka s komplementarnim farmakodinamskim

učinkom ima prednosti u usporavanju razvoja težih simptoma, smanjenju opterećenja za njegovatelje bolesnika i odgodi potrebe za smještaj bolesnika u ustanovu za pojačanu skrb. Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Amzelix 10 mg/10 mg filmom obložene tablete i Amzelix 10 mg/20 mg filmom obložene tablete 16. prosinca 2022. godine.